

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Kim Klapan

**Suvremene mogućnosti liječenja
vitiliga**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Krešimira Kostovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACTH – adrenokortikotropin

BFGF (engl. basic fibroblast growth factor) - osnovni čimbenik rasta fibroblasta

c-KIT (engl. tyrosine-protein kinase Kit or CD117) – tirozin protein kinaza Kit

CRH – kortikoliberin

GM-CSF (engl. granulocyte macrophage colony stimulating factor) – čimbenik stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija

HLA (engl. human leukocyte antigen) – ljudski leukocitni antigen

IL10 – interleukin 10

MCHR1 (engl. melanin concentrating hormone receptor 1) – receptor 1 melanin koncentrirajućeg hormona

MED - minimalna eritemska doza

MEL –monokromatski excimer laser

NB-UVB (engl. narrowband UVB) – uskospektralna UVB

PUVA (engl. psoralen and ultraviolet A radiation) – psoralen i ultraljubičasto A zračenje

SCF (engl. stem cell factor) - čimbenik matičnih stanica

Th1(engl. T helper cells 1) – T pomoćničke stanice

TNF- α (engl. tumor necrosis factor α) – čimbenik tumorske nekroze α

TSH – tiroid-stimulirajući hormon

TYRP1 (engl. tyrosinase related protein 1) –protein 1 srodan s tirozinom

TYRP2 (engl. tyrosinase related protein 2) –protein 2 srodan s tirozinom

UVA – ultraljubičasto A zračenje

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	1
2. SUMMARY.....	2
3. UVOD.....	3
4. DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA.....	4
5. ETIOPATOGENEZA.....	5
5.1.1. Genetski čimbenici.....	5
5.1.2. Autoimuni čimbenici.....	5
5.1.3. Čimbenici povezani sa živčanim sustavom.....	6
5.1.4. Biokemijski čimbenici.....	7
5.1.5. Manjkavost čimbenika rasta i citokina.....	7
5.1.6. Stres.....	7
5.1.7. Model slobodnih kisikovih radikala.....	8
5.2. Konvergentna teorija.....	8
6. KLINIČKA SLIKA I PODJELA VITILIGA.....	9
7. DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	10
8. POVEZANOST VITILIGA S DRUGIM BOLESTIMA I SINDROMIMA.....	11
9. LIJEČENJE.....	12
9.1. Topičko liječenje.....	12
9.1.1. <i>Topički kortikosteroidi</i>	12
9.1.2. <i>Topički inhibitori kalcineurina</i>	13
9.1.3. <i>Topički analozi vitamina D3</i>	14
9.2. Sustavno liječenje.....	15
9.2.1. <i>Sustavni kortikosteroidi</i>	15
9.2.2. <i>Antioksidansi</i>	16
9.3. Fototerapija.....	16
9.3.1. <i>Fotokemoterapija (PUVA)</i>	16
9.3.2. <i>UVB terapija</i>	17
9.3.3. <i>Laserska terapija</i>	18
9.4. Kombinirano liječenje.....	19
9.5. Kirurško liječenje.....	19
9.6. Klimatoterapija.....	21
9.7. Alternativne metode.....	21
10. ZAHVALE.....	22
11. LITERATURA.....	23
12. ŽIVOTOPIS.....	28

1. SAŽETAK

Vitiligo je stečeni idiopatski poremećaj, koji je karakteriziran pojavom depigmentiranih makula. Uglavnom se pojavljuje u djetinjstvu i adolescenciji, ali može početi u bilo kojoj dobi.

Vitiligo se prezentira oštro ograničenim bijelim makulama koje su različite veličine i oblika. Najčešće su zahvaćena koljena, laktovi, područje iznad zglobova prstiju, na licu (osobito perifacijano i periorbitalno) te genitalno područje.

Liječenje i uspješnost liječenja razlikuje se od pacijenta do pacijenta. U današnje vrijeme koriste se različite metode liječenja. Uglavnom liječenje započinje s topičkim kortikosteroidima ili inhibitorima kalcineurina. Također se mogu koristiti analozi vitamina D3 i antioksidansi. Jedna od najuspješnijih metoda liječenja je fototerapija s ultraljubičastim svjetlom, dok je jedna od najnovijih metoda liječenja laserska terapija. Zadnja opcija liječenja vitiliga, kada niti jedna druga metoda ne pokazuje zadovoljavajuće rezultate, je kirurški zahvat.

Veoma je važno pokušati do kraja razjasniti etiopatogenezu vitiliga i tada će biti puno lakše i uspješnije liječiti ovu bolest.

Ključne riječi: vitiligo, liječenje, topički kortikosteroidi, fototerapija, inhibitori kalcineurina

2. SUMMARY: TODAY'S THERAPY IN TREATING VITILIGO

Vitiligo is an acquired idiopathic disorder, which is characterized by the appearance of depigmented macula. It usually develops in childhood and adolescence, but it can also develop in any age.

Vitiligo presents with sharply circumscribed, white macules and patches of varying sizes and shapes. The most common pattern is an acrofacial type, with periorbital, perioral, hand, foot and genital involvement.

The therapy and its outcome vary from a patient to patient. In today's time different kinds of treatments are used. Usually the treatment starts with topical corticosteroids or calcineurin inhibitors. Furthermore, in some cases vitamin D3 analogs and antioxidants are used. One of the most successful treatment option is phototherapy with ultraviolet UVB or UVA light. The newest method in treating vitiligo is laser therapy. The last therapy option, when neither from the above works successfully, is surgery.

It is important to find the main cause of vitiligo and then it is going to be easier and more successful to treat this disease.

Key words: vitiligo, therapy, topical corticosteroids, phototherapy, calcineurin inhibitors

3. UVOD

Vitiligo je stečena bolest pigmentacije kojoj je učestalost u porastu. Iako se ne zna točna etiopatogeneza ovog poremećaja melanocita, postoje različite teorije i nagađanja zbog čega nastaje ova bolest. Zbog razvoja znanosti i tehnologije svakim danom smo sve bliže otkrivanju pravog uzroka ovog kozmetskog poremećaja, koji najviše utječe na psihičko stanje pacijenata. Upravo zbog toga što vitiligo najviše utječe na psihihu pacijenata, oni često u očaju eksperimentiraju s različitim supstancama koje im mogu na kraju još više pogoršati njihovo stanje. Uzimajući to u obzir, liječnici žele naći u potpunosti djelotvornu metodu liječenja i time olakšati tegobe pacijentima. Mogućnosti liječenja su raznovrsne, od topičkih pripravaka do kirurških metoda. Liječenje traje veoma dugo, ponekad s dobrim a ponekad s manje zadovoljavajućim rezultatima. Zasad se, nažalost, niti za jednu metodu liječenja ne može reći da je u potpunosti djelotvorna, no imajući na umu da se svakim danom otkrivaju nove spoznaje o ovoj bolesti možda će u bližoj budućnosti pacijentima biti dostupne nove, visoko učinkovite metode liječenja.

4. DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Vitiligo je stečeni, idiopatski poremećaj pigmentacije obilježen pojavom depigmentacija kože, kose i/ili sluznica uslijed gubitka funkcionalnih melanocita u epidermisu i folikulu dlake. (Puizina-Ivić, 2014). Histološki, zahvaćena koža pokazuje gubitak funkcionalnih melanocita i melanina u epidermisu (Kostović K, Stanimirović A, 2011). Učestalost vitiliga u Republici Hrvatskoj iznosi 1,6%, a u svijetu od 0,04 do 2,16% (Stanimirović A, Kovačević M, 2012). Zahvaća podjednako oba spola i sve etničke skupine.

Pojava bolesti je moguća u bilo kojoj životnoj dobi, iako se u više od 50% slučajeva bolest pojavljuje prije 20. godine života. Tijek bolesti je nepredvidiv, ali najčešće vitiligo sporo progredira. U nekih bolesnika depigmentirana žarišta ostaju nepromijenjena dulje vrijeme, dok se u drugih bolesnika brzo povećavaju i međusobno konfluiraju, a i njihov se broj s vremenom može povećavati (Puizina-Ivić, 2014).

Trenutačno medicinsko znanje ne poznaje terapiju koja bi sa sigurnošću i trajno izliječila ovu bolest. Ciljevi liječenja vitiliga su slijedeći: : 1) zaustaviti širenje bolesti, 2) inducirati repigmentaciju i 3) postići prihvatljiv kozmetički učinak. (Kostović K, Stanimirović A, 2011).

5. ETIOPATOGENEZA

Razvoj učinkovitih metoda liječenja ovisi o razumijevanju slijeda zbivanja koji dovode do uništenja melanocita (Kostović K, Stanimirović A., 2011). Danas se smatra da je vitiligo multifaktorijalna poligenska bolest koja nastaje, kako se pretpostavlja, zbog patogenog djelovanja ne jednog, nego većeg broja genskih mutacija. Osim genskih mutacija, važnu ulogu imaju autoimuni čimbenici, čimbenici povezani sa živčanim sustavom (neuralna teorija), poremećaj strukture i funkcije melanocita, poremećaj u obrani od slobodnih kisikovih radikala (biokemijski čimbenici), smanjena vijabilnost melanocita i poremećaj u regulaciji njihove apoptoze, transepidermalna melanocitoragija, peroksidacija fosfolipida membrane melanocita, manjkavost čimbenika rasta i citokina (teorija defekta čimbenika rasta), stres, infekcije virusima (Bulat V, Kokan T, 2014).

5.1.1. Genetski čimbenici

Genetski čimbenici imaju važnu ulogu u etiopatogenezi vitiliga. Epidemiološka istraživanja su pokazala da 1/4 do 1/3 bolesnika ima članove uže obitelji oboljele od vitiliga. Nadalje, nije rijedak slučaj da jednojajčani blizanci imaju vitiligo. (Kostović K, Stanimirović A, 2011). Najvjerojatnije je riječ o poligenskom nasljeđivanju s različitom ekspresijom uključenih gena. Ova poligenska bolest ne slijedi Mendelove zakone nasljeđivanja. Svaki od gena ima malen učinak koji sam za sebe nije dovoljno snažan da se samostalno očituje u fenotipu, ali koji udružen s drugim genskim mutacijama dovodi do razvoja kliničke slike. Do danas je identificirano nekoliko gena koji upućuju na sklonost vitiligu, neki od njih su specifični za vitiligo, a kod nekih uz vitiligo postoji pojava drugih autoimunih bolesti (Bulat V, Kokan T, 2014).

5.1.2. Autoimuni čimbenici (autoimuna teorija)

Autoimuna teorija je jedna od najvažnijih i najpopularijih (Kostović K, Stanimirović A, 2011). Prema autoimunoj hipotezi gubitak melanocita u oboljelih od vitiliga se objašnjava poremećajem i stanične i humoralne imunosti (Bulat V, Kokan T, 2014). Teorija sugerira da

poremećaji imunološkog sustava dovode do uništenja melanocita, a služi i kao opravdanje za primjenu imunomodulirajućih lijekova poput kortikosteroida i makrolidnih (topičkih) imunomodulatora (Kostović K, Stanimirović A., 2011). Teorija poremećaja funkcije humoralne imunosti ima podlogu u pojavnosti pratećih autoimunih endokrinopatija poput hipo- i hipertireoze, Addisonove bolesti ili hipoparatiroidizma. Ovu skupinu poremećaja prate i autoantitijela usmjerena protiv enzima ključnih u procesu melanogeneze kao što su tirozinaza i srodni proteini TYRP1 (engl. *Tyrosinase-related protein 1*) i TYRP2.

Postoji nekoliko otkrića važnih za definiranje uloge humoralne imunosti u pojavnosti vitiliga. Uočena je povišena razina autoantitijela protiv tirozin hidroksilaze, enzima koji sudjeluje u sintezi kateholamina u oboljelih od nesegmentalnog vitiliga, kao i antitijela protiv MCHR1 (engl. *Melanin-concentrating hormone receptor 1*) i tirozinaze (Bulat V, Kokan T, 2014). Ovu teoriju također podupire činjenica da otprilike 20% bolesnika s vitiligom također boluju od barem jedne autoimune bolesti, među kojima su najčešće sistemni eritemski lupus, diabetes melitus tip I, perniciozna anemija, reumatoidni artritis i autoimuna bolest štitnjače (Stanimirović A, Šitum M, 2014).

Osim humoralne imunosti, celularna imunost bi mogla imati važnu ulogu prilikom uništenja melanocita. U biopsijama uzetih s rubova aktivno širećih žarišta nalazimo blagi upalni infiltrat. Imunohistokemijskom analizom tih infiltrata nalazi se obilje T stanica. Upravo zbog toga smatra se da bi citotoksične T stanice mogle imati glavnu ulogu u uništenju melanocita (Kostović K, Stanimirović A, 2011).

5.1.3. Čimbenici povezani sa živčanim sustavom (neuralna teorija)

Neuralna teorija polazi od činjenice da do uništenja melanocita dolazi izravno ili neizravno zbog neprimjerene reakcije pigmentnih stanica na neuropeptide, kateholamine ili njihove metabolite (Guerra *i sur.*, 2010). Ova teorija je potkrijepljena dermatomskim rasporedom depigmentacija kod segmentalnog vitiliga. U depigmentiranoj koži melanociti su u direktnom kontaktu sa živčanim završecima, dok je u normalnoj koži ovaj kontakt rijedak. Zabilježene su i strukturalne promjene živčanih vlakana (Boissy RE, Nordlund JJ. 2011). Nadalje, imunohistokemijska analiza živčanih završetaka ukazuje na povećanu ekspresiju živčanih čimbenika rasta i neuropeptida (Kostović K, Stanimirović A., 2011).

5.1.4. Biokemijski čimbenici (biokemijska teorija)

Biokemijska teorija sadrži elemente neuralne kao i teorije samouništenja. Ova teorija je izazvala najviše pozornosti i rasprave kod znanstvenika u posljednja dva desetljeća. Prema ovoj teoriji središnju ulogu u uništenju melanocita ima manjkava pterinska homeostaza. Najvažniji događaj je prekomjerna sinteza hidrobioterina, ključnog kofaktora tirozin hidroksilaze, važnog katalizatora u procesu sinteze kateholamina. Zbog toga je povećana razina kateholamina što dovodi do stvaranja oksidacijskih produkata (poput vodikovog peroksida, H_2O_2) koji su toksični za melanocite (Kostović K, Stanimirović A, 2011). Kateholamini i H_2O_2 djeluju na gubitak dendrita melanocita i posljedično dovode do odvajanja i uništavanja melanocita autocitotoksičnim metabolitima (Bulat V, Kokan T, 2014). Osim toga, epidermis s promijenjenih i nepromijenjenih područja pokazuje smanjenu razinu katalaze, enzima „čistača“ visoko reaktivnih spojeva, uz povećanu razinu H_2O_2 . Na temelju ovog zapažanja *in vitro* je sintetizirana tvar niske molekularne težine tzv. pseudokatalaza. Epidermalni H_2O_2 može se ukloniti lokalnom aplikacijom pseudokatalaze uz njenu aktivaciju ultraljubičastim svjetlom. Stoga se i kombinacija pseudokatalaze i uskospektralne UVB fototerapije može koristiti u liječenju vitiliga (Kostović K, Stanimirović A, 2011).

5.1.5. Manjkavost čimbenika rasta i citokina (teorija defekta čimbenika rasta)

Nekoliko dokaza ukazuje na SCF/KIT/MITF put koji ima ključnu ulogu u održavanju melanocita (Bulat V, Kokan T, 2014). U promijenjenoj koži postoji smanjena melanocitna ekspresija c-KIT receptora, kao i smanjena ekspresija citokina važnih za preživljavanje i aktivnost melanocita kao što su GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor), BFGF (basic fibroblast growth factor), SCF (stem cell factor) (Kostović K, Stanimirović A, 2011).

5.1.6. Stres

Mnoga su istraživanja pokazala kako psihološki stres može biti jedan od okidača pojave vitiliga. Lerner je 1959. godine proveo istraživanje na 128 bolesnika, a gotovo 30% njih je navelo neki oblik značajnog emocionalnog stresa koji je prethodio pojavnosti bolesti, a dodatnih 39% je povezo svoju bolest s nesrećama, drugim bolestima i operacijama,

sveukupno čineći 69% bolesnika koji su vitiligo povezali sa stresom (Morrone, Picardo *i sur.*, 1992). Ulogu stresa ističe i kasnije istraživanje iz 2007. godine, u kojoj je 65% oboljelih od vitiliga povezalo bolest s osobnim i financijskim stresom, što sugerira kako stresni životni događaji mogu doprinijeti pojavnosti ili pogoršanju vitiliga (Wu CS *i sur.*, 2000). Yu i suradnici su 2012. godine dali pregled otkrića koja podupiru ulogu stresa u patogenezi vitiliga putem neurogenih upalnih čimbenika, induciranih stresom. Točnije, stres može biti okidač u stvaranju i oslobađanju hormona kortikoliberina (CRH) putem hipotalamusa, što zatim stimulira hipofizu i oslobađanje adrenokortikotropina (ACTH), koji djeluje na nadbubrežnu žlijezdu u kojoj se sintetiziraju kateholamini koji su citotoksični za melanocyte (Li Y *i sur.*, 2009).

5.1.7. Model slobodnih kisikovih radikala

Još jedna teorija etiopatogeneze vitiliga je razaranje melanocita uzrokovano poremećajem oksidacijskog metabolizma, pri čemu dolazi do povećanog stvaranja i smanjenog razaranja kisikovih radikala. Reaktivni kisikovi radikali mogu uzrokovati direktni citotoksični učinak na melanocyte, deaktivaciju enzima poput katalaze (konvergira vodikov peroksid u kisik i vodu) i formiranje neoantigena posredovanih oksidativim stresom (Stanimirović A, Šitum M, 2014).

5.2. Konvergentna teorija

Konvergentna teorija upućuje na multifaktorijalnu etiologiju vitiliga i sjedinjuje pojedine elemente ostalih teorija (Bulat V, Kokan T, 2014).

6. KLINIČKA SLIKA I PODJELA VITILIGA

Vitiligo prema Taïebu i Picardu (2010. god.) dijelimo na četiri oblika: lokalizirani, generalizirani tzv. nesegmentalni, miješani i neklasificirani, što ujedno prihvaća i Hrvatsko dermatovenerološko društvo (Picardo, Taïeb, 2010).

Oko 90% bolesnika ima generalizirani oblik vitiliga, dok preostali imaju pretežno lokalizirani oblik. Univerzalni oblici rjeđe se viđaju u praksi. Univerzalni vitiligo zahvaća više od 80% površine tijela (Ortonne *i sur.*, 2012). Segmentalni oblik vitiliga je rijetko povezan s nekom od endokrinopatija, dok su generalizirani oblici češće povezani s autoimunom bolesti štitnjače, šećernom bolesti, Addisonovom bolesti, pernicioznom anemijom, te sindromom autoimune poliendokrinopatije. (Puizina-Ivić, 2014)

Glavno obilježje vitiliga je pojava hipopigmentiranih, a ubrzo i depigmentiranih makula koje se kasnije spajaju u veća žarišta. U početku, riječ je o manjem broju ovalnih ili okruglih žarišta veličine od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u promjeru.

Rubovi žarišta jasno su ograničeni, a ponekad mogu biti okruženi hiperpigmentiranom kožom. Kako se žarišta spajaju, mogu nastati bizarni oblici. Bolesnici se mogu žaliti na povremeni svrbež, ali eritem i upala se gotovo nikada ne vide.

Vitiligo može početi na bilo kojem mjestu na tijelu, ali najčešće počinje na prstima, dorzumima šaka i licu. Osim toga, češće zahvaćena mjesta su dorzumi stopala, područje maleola, zapešća, spolovilo, vrat, aksile, laktovi, koljena, umbilikalna i lumbosakralna regija. Na licu su najčešće zahvaćena područja oko očiju, nosa i usta. (Kostović, 2014)

7. DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Dijagnoza vitiliga obično nije teška i postavlja se na temelju kliničke slike. Samo iznimno je potrebna biopsija i patohistološka pretraga.

Usprkos jasnoj kliničkoj slici vitiliga u većini slučajeva, nekoliko drugih dijagnostičkih postupaka je potrebno da bi se potvrdila dijagnoza bolesti u nejasnim slučajevima. Pacijenti s vitiligom bi trebali biti pregledani pod danjem i ultraljubičastom svjetlu valne duljine 365 nm (npr. Woodova lampa). Pod danjem svjetlu u osoba svijetlije puti kontrast između depigmentiranih makula i okolne kože može biti manje upečatljiv, stoga pregled s Woodowom lampom može otkriti više lezija (Stanimirović A, Šitum M, 2014)

Biopsija kože se uglavnom ne radi kod nesegmentalnog vitiliga osim kad se ne može isključiti neka druga bolest (Kostović, 2014).

U pacijenata s vitiligom se mora napraviti kompletna krvna slika sa diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita, razinom glukoze u krvi, antinuklearnim protutijelima i razinom tiroid-stimulirajućeg hormona (TSH). Dodatne pretrage mogu sadržavati slobodne T3 i T4 hormone, antitireoperoksidazu, antiglobulin protutijela te ultrazvuk štitne žlijezde. Zbog činjenice da je razina kalcija u melanocitima smanjena, također bi se trebala provjeriti razina 25-hidroksi vitamina D u serumu (Stanimirović A, Šitum M, 2014).

U diferencijalnoj dijagnozi vitiliga dolaze u obzir piebaldizam (učestalost 1: 20 000) i *naevus depigmentosus* (učestalost 1:70). Vitiligo nije prisutan od rođenja i pokazuje sklonost progresiji, dok su druga dva poremećaja prisutna od rođenja i stacionarna su (Kostović, 2014). Glavna klinička obilježja piebaldizma su frontalna polioza (pramen bijele kose) i karakterističan trokutni depigmentirani areal na koži medijalne linije čela, te pojava većih depigmentiranih areala u području medijalne linije tijela (sternum, koljena, laktovi, trup ventrolateralno i srednji dijelovi ekstremiteta). Za razliku od vitiliga, unutar depigmentiranog areala na koži oboljelih od piebaldizma se mogu vidjeti areali nepromijenjene kože različite veličine. Neke od najvažnijih diferencijalno-dijagnostičkih dvojbi su postupalne hipopigmentacije koje nastaju tijekom ili nakon brojnih upalnih dermatoza. *Pityriasis alba* na obrazima i nadlakticama može se zamijeniti s vitiligom. Za razliku od vitiliga, promjene nisu jasno ograničene uz pitirijaziformnu deskvamaciju. Nadalje, vitiligo se često zamjenjuje s

pityriasis versicolor koja se može očitovati mnogobrojnim hipopigmentiranim makulama (Alikhan *i sur.*, 2011).

U slučaju dvojbe, potrebno je učiniti nativnu mikološku pretragu i/ili pretragu Woodovom svjetiljkom.

Hipomelanoze se mogu opaziti i kod različitih oblika kontaktnog dermatitisa, sarkoidoze, psorijaze, diskoidnog i sistemnog eritemskog lupusa, sistemne skleroderrije i dr. Prvi znak *lichen sclerosus et atrophicus* može biti tvrdi, atrofični, depigmentirani areal. Depigmentirani areali kod vitiliga za razliku od lihen sklerozusa nisu ni sklerotični ni atrofični. Depigmentacije se mogu pojaviti poslije primjene različitih kozmetičkih preparata poput p-fenilendiamina i azo boja (Gawkrodger *i sur.*, 2010).

Leukoderma povezana s melanomom može se očitovati kao halo depigmentacija oko melanoma ili kao proširene vitiliginosne promjene. Rubovi takvih lezija pod Woodovim svjetlom nisu tako jasno ograničeni, a depigmentacija obično nije potpuna. Hipomelanotične makule u tuberoznoj sklerozi nalikuju vitiligu, no prisutnost karakterističnih *café-au-lait* makula i neuroloških simptoma ukazuju nam o kojoj je bolesti riječ. Hipomelanotične makule na trupu koje se manifestiraju početnim eritemom vidljive su u hipopigmentiranom obliku *mycosis fungoides*, uz karakterističan histološki nalaz (Bologna JL, 1999).

8. POVEZANOST VITILIGA S DRUGIM BOLESTIMA I SINDROMIMA

U posljednjih su nekoliko godina, populacijska genetska istraživanja generaliziranog vitiliga ukazala da je vitiligo samo jedna od velike skupine genetski predodređenih, autoimunih/autoupalnih bolesti. Danas se smatra da vitiligo predstavlja skupinu heterogenih patofizioloških poremećaja sa sličnim fenotipom (Jacobsen *i sur.*, 1997). Autoimuni mehanizam vjerojatno je odgovoran za razvoj generaliziranog vitiliga, dok lokalni neurohumoralni patomehanizam sudjeluje u nastanku žarišnog oblika bolesti. Epidemiološke studije pokazuju da je bolest multifaktorijalna i nasljeđuje se poligenski, a u nastanku bolesti veliku ulogu imaju pojedini čimbenici okoliša. Sustav HLA (eng. *Human Leukocyte Antigen*)

nedvojbeno je jedan od važnijih, ako ne i najvažniji genetski čimbenik u razvoju vitiliga. Do sada provedena populacijska istraživanja u pojedinim etničkim skupinama ukazala su na povezanost različitih alela HLA-sustava s vitiligom, osobito s alelima HLA-A2,-DR4,-DR7 i -DQB1*0303. Najjača udruženost s pojedinim alelima HLA-sustava uočava se u bolesnika i obiteljima s raznim vitiligo-povezanim autoimunim bolestima ili sindromima. Naime, čitav niz gena i genskih lokusa na različitim kromosomima sudjeluje u nastanku vitiliga, a neki od podložnih gena uključeni su i u razvoj drugih autoimunih bolesti (Kaštelan, 2014). Čini se da patološke varijante pojedinih gena predodređuju razvoj određenih autoimunih bolesti uključujući generalizirani vitiligo, autoimune bolesti štitnjače, reumatoidni artritis, psorijazu, dijabetes, pernicioznu anemiju, sistemni eritemski lupus, Addisonovu bolest i dr. Stoga, upravo povezanost vitiliga s brojnim drugim autoimunim bolestima kao i nazočnost organ specifičnih protutijela u oboljelih ukazuje na autoimunu etiopatogenezu bolesti (Nicolaidou *i sur.*, 2012).

9. LIJEČENJE

Vitiligo je bolest koja, iako asimptomatska, može ostaviti ozbiljne posljedice, kako na kvalitetu života, tako i na psihičko zdravlje oboljelog. Iako još uvijek nije dostupna terapija koja bi trajno izliječila ovu bolest, ciljevi liječenja su: 1. zaustavljanje širenja bolesti, 2. indukcija repigmentacije i 3. postizanje kvalitetnog kozmetičkog učinka. Prognoza i uspjeh liječenja su individualni. Liječenje koje nam je u današnje vrijeme dostupno dijelimo na lokalno, sustavno, fototerapiju, kirurško liječenje, klimatoterapiju i alternativne metode (Stanimirović, 2014).

9.1.Topičko liječenje

9.1.1. Topički kortikosteroidi

Topički kortikosteroidi pripadaju jednoj od najčešće propisivanih skupina lijekova u dermatološkoj terapiji, a primjenjuju se već 60 godina. Kortikosteroidi mogu djelovati vazokonstriktorski, protuupalno, imunosupresivno i antiproliferacijski. S obzirom da se u koži

zahvaćenoj vitiligom nalaze makrofazi i T limfociti, kao i povišen titar antitijela, učinkovitost kortikosteroida dolazi do izražaja zahvaljujući svojstvu modulacije imunosnog odgovora (Hann SK i *sur.*, 1993). Kortikosteroidi djeluju i na same melanocyte, smanjujući destrukciju i inducirajući njihovu obnovu i produkciju. Učinkovitost topičkih kortikosteroida u postizanju repigmentacije u pacijenata oboljelih od vitiliga u odnosu na placebo, dokazana je još 1998. godine meta-analizom Njoo-a i suradnika, a prednost je dana primjeni vrlo jakih i jakih kortikosteroida (Njoo MD i *sur.*, 1998). Visok terapijski odgovor (>75% repigmentacije) postiže se ukoliko se liječenje promjena na koži započne u što kraćem vremenskom periodu u odnosu na njihov nastanak te ukoliko se radi o vitiligu koji se nalazi na fotoeksponiranim područjima kože (lice, vrat). Također je veći postotak uspjeha zabilježen kod djece u usporedbi s odraslima, kao i u pacijenata sa tamnijim fototipom kože (Kumari J, 1984). Kod terapije kortikosteroidima treba paziti na nuspojave. Nuspojave topičkih kortikosteroida uključuju atrofiju kože, strije, teleangiektazije, folikulitis; postavlja se pitanje i sustavne apsorpcije te supresije pituitarno-adrenalne osovine; zbog svega navedenoga, ne preporuča se koristiti topički vrlojake/jake kortikosteroide u dozi većoj od 50 g tjedno kreme/masti kroz najviše 8 tjedana. Sustavno primijenjivani, kortikosteroidi mogu izazvati nesanicu, akne, poremećaje menstrualnog ciklusa, hipertrihozu kao i adrenalnu insuficijenciju; zbog toga ih treba primjenjivati s punom odgovornošću i po preporukama (Kostović K, Stanimirović A, 2011). Neki autori preporučuju njihovo korištenje 3 do 4 mjeseca kontinuirano (Wietze van der Veen JP i *sur.*, 2010) , no temeljem našeg kliničkog iskustva bismo preporučili da se preparati kontinuirano koriste 8 tjedana, u dozi ne većoj od 50 g mjesečno kreme/masti ili, po preporuci europskih autora, periodično tijekom 2 tjedna mjesečno u ukupnom trajanju od 6 mjeseci uz evaluaciju terapijskog odgovora svakih 1-2 mjeseca (Stanimirović, 2014).

9.1.2. Topički inhibitori kalcineurina

Topički inhibitori kalcineurina (tacrolimus i pimecrolimus) donijeli su napredak u liječenju vitiliga, jer pokazuju imunomodulatorna svojstva, korisna u liječenju, ali bez nuspojava kortikosteroida. Kod pacijenata s vitiligom dokazane su povišene razine IL-10, TNF α i IFN- γ ; terapija s takrolimusom i pimecrolimusom snižava razine TNF α u tkivu i povećava proliferaciju melanocita i melanoblasta (Felsten LM i *sur.*, 2011).

Njihov mehanizam djelovanja se zasniva na inhibiciji kalcineurina, intracelularnog enzima u limfocitima i dendritičkim stanicama, koji djeluje na produkciju Th1 i Th2 citokina, poput IL-2 i TNF- α , značajnih u etiopatogenezi vitiliga (Stanimirović, 2014).

Postotak repigmentacije od 63% do 89% je opažen nakon 3 do 6 mjeseci primjene takrolimusa i pimekrolimusa, a najbolji rezultati se postižu na lezijama vitiliga na koži lica i vrata (Silverberg NB *i sur.*, 2004). Najčešće nuspojave uključuju eritem, svrbež, osjećaj pečenja i žarenja, a smanjuju se ili nestaju s prolongiranom primjenom preparata. Učestalost ovih nuspojava manja je u pacijenata oboljelih od vitiliga, u odnosu na pacijente s atopijskim dermatitisom, i to vjerojatno zbog toga što je epidermis intaktan kod vitiliga, s obzirom na oštećenje epidermisa i ekzorijaciju kože prisutnu kod atopičara (Van Geel N *i sur.*, 2010). Topički inhibitori kalcineurina ne izazivaju nuspojave poput topičkih kortikosteroida (primjerice atrofija kože ili teleangiektazije) pa se preporučuje njihova primjena na područjima kože sklonim ovim nuspojavama kao što su glava i vrat, fleksorni dijelovi ekstremiteta te genitalna regija. Kod sustavne primjene sistemnih inhibitora kalcineurina (najčešće kod transplantacije organa), zabilježena je češća pojavnost limfoma i nemelanomskih karcinoma kože (Felsten LM *i sur.*, 2011).

9.1.3. Topički analozi vitamina D3

Topički analozi vitamina D3, kalcipotriol i takalcitol, svoju su primjenu u liječenju vitiliga započeli temeljem nuspojave opažene u oboljelih od psorijaze - perilezijske hiperpigmentacije koja je nastala njihovom primjenom u kombinaciji s fototerapijom (Picardo M, Taieb A, 2010). S obzirom da se receptori za vitamin D nalaze na keratinocitima, melanocitima i fibroblastima, njihova aktivacija dovodi do različitih učinaka od kojih su najbitniji imunomodulacijski te pozitivni učinci na melanogenezu i razvoj melanocita. Topički kalcipotriol ima nižu učinkovitost i niži postotak repigmentacije u usporedbi s topičkim kortikosteroidima, a ukoliko ih kombiniramo, postotak repigmentacije se povisuje; sama repigmentacija se javlja ranije, a i njezina stabilnost je viša u odnosu na monoterapiju (Kumaran MS *i sur.*, 2006). Istraživanja koje su proučavale kombiniranje kalcipotriola ili takalcitola s fotokemoterapijom (PUVA) i uskospektralnom UVB (engl. *Narrowband* UVB - NB UVB) fototerapijom, daju kontroverzne rezultate; neki autori navode povišen postotak repigmentacije ukoliko se uz PUVA terapiju aplicira topički kalcipotriol (Cherif F *i*

sur.,2003). odnosno uz NB UVB terapiju (Goktas *i sur.*, 2006), dok drugi ne navode nikakvu prednost tijekom kombinacije ta dva tretmana (Ada S *i sur.*, 2005). Kalcijpotriol je siguran u primjeni, od nuspojava opisuje se samo moguća iritacija kože. Zbog moguće pojave hiperkalcijemije kod apsorpcije većih doza, preporuča se primjena do 100 g kreme/masti tjedno u trajanju neprekinute terapije od 8 tjedana. (Kostović K, Stanimirović A, 2011).

9.2.Sustavno liječenje

9.2.1.Sustavni kortikosteroidi

Sustavni kortikosteroidi, iako efikasni zbog induciranja imunosupresije i modifikacije imunskog odgovora u koži, rjeđe se primjenjuju (Stanimirović, 2014). Literaturni podaci navode primjenu betametazona ili deksametazona u rasponu od 5 mg do 10 mg tijekom 2 uzastopna dana u tjednu, u trajanju od 4 do 6 mjeseci (Pasricha JS *i sur.*, 1993). Sustavni kortikosteroidi obično ne dovode do pojave repigmentacije kod stabilnog vitiliga te se primjenjuju poglavito za sniženje aktivnosti bolesti kod brzoprogresivnog vitiliga koji se naglo širi (Rath N *i sur.*, 2008). Rezultati koji se postižu njihovom primjenom vezani za smanjenje aktivnosti bolesti su izvrsni - Pasricha i suradnici navode 89% pacijenata u kojih je došlo do stabilizacije bolesti (Pasricha JS *i sur.*, 1993), a jednak uspjeh od 89% su postigli Radakovic-Fijan i suradnici (Radakovic- Fijan S, 2001). Najveći postotak repigmentacije se zapaža u kombinaciji s UVB fototerapijom (Rath N *i sur.*, 2008), međutim potrebna su još dodatna istraživanja koja bi učvrstila dosadašnje rezultate. Bitno je naglasiti da je potreban oprez pri primjeni ove terapije zbog već poznatih nuspojava poput porasta tjelesne težine, akne, poremećaja menstrualnog ciklusa, hipertrikoze i drugih (Stanimirović, 2014).

9.2.2. Antioksidansi

Razlog primjene antioksidansa u liječenju vitiliga leži u predmnijevanju značajne uloge oksidativnog stresa u etiopatogenezi ove bolesti (Stanimirović, 2014). Antioksidansi u liječenju vitiliga smanjuju razinu slobodnih kisikovih radikala i pojačavaju aktivnosti enzima katalaze u koži te tako doprinose smanjenju destrukcije melanocita i njihovoj bržoj proliferaciji u promijenjenoj koži. Primjena ovih preparata je peroralna ili topička, a koriste se vitamini E i C, alfa lipoična kiselina, ekstrakt paprati *Polypodium leucotomos*, ginkgo biloba,

ubikinon (koenzim Q10), pseudokatalaza te kombinacija katalaze i superoksid dismutaze. Sukladno našem kliničkom iskustvu, posebno bismo istaknuli ekstrakt paprati *Polypodium leucotomos* čiji se mehanizam djelovanja objašnjava očuvanjem strukturalnog integriteta ekstracelularnog matriksa koji je narušen uslijed djelovanja UV zračenja i to poglavito zbog povišene ekspresije matriks metaloproteinaza i zbog inhibicije sinteze kolagena (Philips N *i sur.*, 2003). Najbolji rezultati se postižu ukoliko se kombinira sa fototerapijom (Juhlin L *i sur.*, 1997).S obzirom kako su u nekim istraživanjima dokazane smanjene serumske razine vitamina B12 i folne kiseline u pacijenata s vitiligom, rađena su i klinička istraživanja koja istražuju njihovu učinkovitost u postizanju repigmentacije. Tijoe i suradnici su u 100 pacijenata peroralno primijenili 1 mg vitamina B12 i 5 mg folne kiseline tijekom 3 mjeseca uz izlaganje kože Sunčevoj svjetlosti i postigli izvjestan stupanj repigmentacije u 52 pacijenta (Tijoe M *i sur.*, 2002).

9.3. Fototerapija

Ultraljubičasto svjetlo se kao dio terapije za vitiligo primjenjuje još od početka 19. stoljeća. Iako točan mehanizam djelovanja fototerapije nije poznat, smatra se da UV zračenje posjeduje imunosupresivno djelovanje, kao i djelovanje na stimulaciju migracije i proliferacije melanocita (Abdel- Naser *i sur.*, 1997). In vitro studije dokazale su da i UVA i UVB zračenje potiče proliferaciju i migraciju melanocita, promovira pogodnu okolinu za rast melanocita, te da inhibira autoimuna zbivanja u promijenjenoj koži kod vitiliga (Wu CS *i sur.*, 2007).

9.3.1. Fotokemoterapija (PUVA)

UVA se najčešće koristi u kombinaciji s fotosenzibilizirajućom tvari psoralenom (najčešće 8-metoksipsoralen) kao fotokemoterapija. PUVA inducira hipertrofiju melanocita kao i hiperaktivnost melanosoma, stimulira melanocyte u folikulima dlake, inducira oslobađanje čimbenika stimulacije melanocitnog rasta iz keratinocita te reducira prisutnost autoimunog zbivanja u koži (Kao CH, Yu HS, 1992). Psoraleni se mogu primijeniti peroralno ili topički, u obliku kreme ili kupke, nakon čega se vrši obasjavanje UVA zrakama valne duljine 320-400 nm, 2 sata nakon peroralne, odnosno 30 minuta nakon topičke primjene fotosenzibilizatora. Topička PUVA se primjenjuje u pacijenata mlađih od 12 godina, u kojih je sistemna PUVA terapija kontraindicirana, te kad je zahvaćeno manje od 5% površine kože tijela (Felsten LM *i sur.*, 2011). Moguće nuspojave topičke primjene psoralena su: svrbež, eritem, edem, mjehuri,

opekline i čak nekroza kože; mogu se javiti kod predoziranja ili naknadnog izlaganja suncu. Ukoliko se provodi sistemna PUVA terapija, moguće nuspojave su mučnina, glavobolja, porast transaminaza; ne treba zaboraviti ni povišenu incidenciju pojave aktiničkih keratoza i karcinoma kože kod prolongirane PUVA terapije (Patel *i sur.*, 2009) ; zbog svega navedenog, maksimum preporučenog životnog izlaganja PUVA terapiji je 1000 J/cm² ili 200 tretmana (Felsten LM *i sur.*, 2011).

U oko 80% pacijenata s vitiligom liječenih PUVA terapijom dolazi do pojave pigmenta, međutim, u čak 75% pacijenata dolazi do relapsa bolesti nakon 1 do 2 godine od prekida liječenja (Gimes PE *i sur.*, 2002).

Osim psoralena, u kombinaciji s UVA obasjavanjem koriste se i još dvije fotosenzibilizirajuće tvari: kelin i L-fenilalanin. Kelin, organska tvar s učinkom vazodilatacije, ima stimulativan učinak na melanogenezu i proliferaciju melanocita u kombinaciji s UVA svjetlom (Felsten LM *i sur.*, 2011). Nije zabilježena pojava aktiničkih keratoza ili karcinoma kože uslijed primjene ove terapije (Hofer A *i sur.*, 2001). S obzirom da pacijenti s vitiligom imaju snižene razine L-fenilalanina, primjena te esencijalne aminokiseline ključne u iniciranju melanogeneze u melanocitima, daje dobre terapijske rezultate (Schallreuter *i sur.*, 2005). Koristi se topički i peroralno; u istraživanju Lottija i suradnika topički L-fenilalanin u kombinaciji s UVA obasjavanjem je pokazao rezultat od čak 75% repigmentacije, dok se u istraživanjima gdje je primijenjivan peroralni L-fenilalanin opisuju rezultati od 81% repigmentacije (Lotti *i sur.*, 2009). Ova terapija je sigurna, a nuspojave su zanemarive (Stanimirović, 2014).

9.3.2. UVB terapija

U proteklom desetljeću uskospektralna 311 nm UVB fototerapija zamijenila je PUVA terapiju u tretmanu vitiliga zbog veće učinkovitosti i manjeg broja nuspojava i ona je danas „zlatni standard“ u terapiji vitiliga (Kostović K, Stanimirović A, 2011). Iako još uvijek nije u potpunosti rasvijetljen mehanizam djelovanja NB UVB fototerapije, smatra se kako svoj učinak u oboljelih od vitiliga ostvaruje putem dvaju mehanizama: stabilizacije procesa depigmentacije, te stimulacije rezidualnih folikularno smještenih melanocita (Dogra *i sur.*, 2004). NB UVB fototerapija putem smanjenja aktivnosti NK stanica, proliferacije limfocita i regulacije lučenja citokina djeluje na stabilizaciju kako lokalnog, tako i sistemnog patološkog

upalnog odgovora te na taj način stabilizira proces depigmentacije kože. Također, NB UVB fototerapija stimulira DOPA-negativne melanocyte koji se nalaze u vanjskoj ovojnici korijena dlake na proliferaciju, stvaranje melanina i migraciju koja rezultira pojavom perifolikularne repigmentacije. Postotak repigmentacije i stabilnost postignutih rezultata u vitiligu je veća u odnosu na PUVA terapiju, a zabilježena je i bolja usklađenost novonastalog pigmenta u odnosu na okolnu kožu (Bhatnagar *i sur.*, 2007).

Najčešće nuspojave su svrbež, pečenje, crvenilo, ljuštenje kože, suhoća kože i mjehuri, privremena hiperpigmentacija, a njezinim dugotrajnim provođenjem dolazi također do preranog starenja kože. Nije potvrđen povišeni rizik nastanka melanoma i karcinoma kože (Hern *i sur.*, 2008), te za provođenje NB UVB terapije nema određenog limita kao za PUVA terapiju (Tijoe M *i sur.*, 2002). PUVA se obično primjenjuje dva do tri puta tjedno, a početna doza se obično određuje uzevši u obzir tip kože po Fitzpatricku te se povisuje sukladno postojećim terapijskim protokolima (Stanimirović, 2014).

9.3.3. Laserska terapija

Laserska terapija vitiliga je novi tretman koji se počeo koristiti u proteklom desetljeću (Kostović K, Stanimirović A, 2011). Laserska terapija, iako ima sličan mehanizam djelovanja kao konvencionalna fototerapija, ima određene prednosti nad njom: 1) ciljani tretman pojedinačnih lezija, 2) manju ukupnu ozračenost kože tijela i 3) manji utjecaj na okolnu zdravu kožu. U terapiji vitiliga koristi se monokromatski *excimer laser* (MEL) valne duljine 308 nm i helij-neonski laser valne duljine 632.8 nm (Stanimirović, 2014).

Ksenon klorid monokromatski excimer laser emitira zrake valne duljine od 308 nm, vrlo slične valnoj duljini od 311 nm kod NB UVB terapije (Picardo, Taib A, 2010), međutim, MEL ima bolju učinkovitost, s boljim terapijskim odgovorom lezija na licu i vratu u odnosu na one na šakama i stopalima (Hofer *i sur.*, 2006). Najčešće se primjenjuje jedan do tri puta tjedno, u početnom trajanju od 12 tjedana. Rijetke nuspojave laserske terapije su crvenilo i svrbež kože; zbog odsustva fotosenzibilizirajućih tvari i ciljane primjene, ova vrsta terapije pogodna je za trudnice i pacijente s bolestima jetre i bubrega (Felsten LM *i sur.*, 2011) (Hadi *i sur.*, 2004).

Helij-neonski laser se obično koristi kod oboljelih od segmentalnog oblika vitiliga. Njegov mehanizam učinka se temelji na modifikaciji adrenergičke disregulacije krvnog protoka koja

je prisutna u ovih bolesnika s dermatomskom distribucijom lezija, te u pospješivanju melanocitne proliferacije, migracije i preživljavanja melanocita u koži (Lan *i sur.*, 2006).

9.4. Kombinirana terapija

S obzirom kako do sada ne postoji terapijska opcija koja bi rezultirala potpunim uspjehom u liječenju, u proteklih nekoliko godina je započela primjena tzv. „kombinirane terapije“ koja se sastoji od udružene primjene topičke, peroralne terapije i fototerapije (Stanimirović, 2014). Lotti i suradnici su proveli istraživanje na 458 ispitanika, u kojemu su ispitivali učinkovitost topičkih kortikosteroida, topičkih imunomodulatora, L-fenilalanina i 311 nm mikrofototerapije u obliku monoterapije i u obliku kombinirane terapije; najbolji rezultati su postignuti kombiniranjem 0.05% betametazon dipropionat kreme i 311 nm mikrofototerapije (Lotti *i sur.*, 2008).

9.5. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje vitiliga je opcija za pacijente kod kojih se prihvatljiv kozmetički rezultat ne može postići ne-kirurškim metodama. Ona je rezervirana za stabilne i na terapiju tvrdokorne lezije; najčešće su to lezije kod segmentalnog vitiliga (Kostović K, Stanimirović A, 2011). Cilj ove terapije je nadomještanje afunkcionalnih melanocita s autolognim melanocitima pigmentiranog dijela kože. Treba obratiti pozornost na eventualnu prisutnost Köbnerovog fenomena, koji može pogoršati bolest nakon kirurškog zahvata (Felsten LM *i sur.*, 2011). Kirurški tretman se dijeli na: presađivanje (engl. „*grafting*“) dijelova tkiva i/ili punog tkiva i presađivanje, tj. *grafting* suspenzije melanocitnih stanica (Stanimirović, 2014).

Blister graf (transplantat mjehura s kože) tehnikom prvo se izazove, tj. kreira subepidermalna bula (mjehur) u donorskoj regiji kože, bez vitiliga; krov bule se potom kirurški ukloni i transplatira tj. presađuje na područje vitiliga (Kostović K, Stanimirović A, 2011). Mjehur se najčešće provocira negativnim tlakom ili fototoksičnom reakcijom na fleksornoj strani podlaktice, dok se primateljska regija priprema za primanje krova mjehura jednom od dermoabrazivnih tehnika (trljanje, laser, mehanička dermoabrazija). Kompletna repigmentacija postiže se u preko od 90% oboljelih od segmentalnog vitiliga, s potpunim zadržavanjem novog pigmenta (Gupta *i sur.*, 1999).

Za pokrivanje velikih područja kože zahvaćene vitiligom u jednoj kirurškoj proceduri, koristi se *split-thickness skin graft* (tanki transplantat kože, tzv. Tiersch). Tanki graftovi kože se uzimaju sa skrivenih područja kože (jer i donorska regija može zacijeliti abnormalnom pigmentacijom ili teksturom kože) pa se potom stavljaju na dermoabradirana primateljska područja kože s vitiligom. U istraživanju Agrawala i suradnika 68% transplatata imalo je s 100% repigmentacije, a u ostalih transplatiranih područja postotak repigmentacije iznosio je čak 90% do 95%. Treba naglasiti da je ova tehnika kirurški zahtjevnija i provodi se u lokalnoj anesteziji (Ackiel Agrawal *i sur.*, 1995).

Jedna od starijih i najčešće primijenjivanih kirurških metoda su multipli punch graftovi ili minipunch graftovi se uzimaju s donorske regije i presađuju na pripremljena dermoabradirana ili perforirana područja kože s punch-om istog promjera. Repigmentacija se širi periferno od implantata (Boersma BR *i sur.*, 1995). Postotak repigmentacije također je jako dobar; Malakar i suradnici su opisali postotak repigmentacije od 90% do 100% u 74.5% pacijenata (Malakar *i sur.*, 1999).

Presadivanje suspenzije vlastitih melanocita vrši se uklanjanjem površinskog sloja kože kod davateljske regije kože, pripremom individualnih stanica (samo melanocita ili keratinocita i melanocita) u suspenziji, te potom presađivanjem na također deepiteliziranu površinu primateljske kože zahvaćene vitiligom. Rezultati ove metode su vrlo prihvatljivi, s preko 70% repigmentacije u 77% transplatiranih područja (van Geel *i sur.*, 2004).

Needling je nova metoda liječenja vitiliga koja se pojavila u posljednjih nekoliko godina, a zasniva se na indukciji novog pigmenta pomoću igle malog promjera. Najčešće se koristi inzulinska igla kojom se vrši penetracija od nekoliko milimetara na epidermodermalnoj granici, i to počevši od ruba lezije na kojemu se nalazi pigment, prema području bez pigmenta (Stanimirović, 2014). Kombinacija *needlinga* i NB UVB daje dobre terapijske rezultate – Ahmad i suradnici navode pojavu repigmentacije u 90% oboljelih od segmentalnog vitiliga nakon 6 mjeseci terapije. Nuspojave su vrlo rijetke, a moguća je pojava krvarenja, purpure i sekundarnih infekcija (Ahmad *i sur.*, 2008). Ove nuspojave je moguće izbjeći primjenom *Dermarollera*, uređaja koji se sastoji od mikroiglica duljine 0.5-2 mm koje vrše ravnomjernu penetraciju u kožu na željenoj dubini. Uređaj je klasificiran kao kirurški instrument, namijenjen je za jednokratnu upotrebu i zbog toga je rizik pojave sekundarnih infekcija na mjestima na kojima se aplicirao sveden na minimum (Beltraminelli *i sur.*, 2011). Liječenje *Dermarollerom* se naziva *microneedling*.

9.6. Klimatoterapija

Mrtvo more, zbog svoje jedinstvene geografske pozicije posjeduje neke prirodne osobitosti značajne za liječenje različitih bolesti kože poput psorijaze, atopijskog dermatitisa, ihtioza, vitiliga i dr. Područje Mrtvog mora se odlikuje relativnom niskom vlažnosti zraka, povećanom zasićenošću zraka kisikom te visokim salinitetom morske vode od čak 33%, i to prvenstveno magnezijevog, a ne natrijevog klorida. Navedene karakteristike Mrtvog mora te koncentrirani aerosol, koji stvara svojevrsan filter na koži, omogućuju dulje izlaganje suncu, te smanjuje rizik neželjenih nuspojava UV zračenja (starenje kože, malignomi). Liječenje vitiliga na Mrtvom moru je temeljeno na maksimalnoj iskoristivosti postojećih povoljnih klimatskih čimbenika, a sastoji se od svakodnevnog i progresivnog izlaganja Sunčevoj svjetlosti čiji su protokoli slični onima na standardnoj fototerapiji, te kupanja u Mrtvom moru (Shani *i sur.*, 1997). Klimatoterapija se u većini slučajeva provodi od travnja do listopada, u optimalnom trajanju boravka od 4 tjedna. Kontraindikacije za provođenje ove terapije uključuju fotopreosjetljivost, maligne bolesti, akutna zarazne bolesti i renalnu insuficijenciju. Nuspojave su rijetke i blage, a vezane su prvenstveno uz izlaganje Sunčevom svjetlu (Stanimirović, 2014).

9.7. Alternativne metode

S obzirom na kozmetičku neprihvatljivost, stigmatizaciju oboljelih te psihičke posljedice koje na pacijente može ostaviti vitiligo, psihoterapija i kamuflaža trebaju biti dostupne oboljelima u svim stadijima bolesti. Kamuflažu dijelimo na: privremenu (*make-up*), polutrajnu (preparati za samotamnjenje) i trajnu (tetovaža). Potpuna depigmentacija kože koja se vrši preparatima hidrokinona i monobenzona dolazi u obzir samo kod oboljelih od univerzalnog vitiliga i neuspjeha svih terapijskih opcija (Felsten LM *i sur.*, 2011).

Nuspojave do kojih dolazi primjenom ovih preparata uključuju peckanje i svrbež kože te pojavu kontaktnog dermatitisa, a zabilježeni su i štetni učinci na spojnice i rožnici oka prilikom primjene monobenzona (Hedges *i sur.*, 1983). Depigmentaciju je moguće postići i uporabom *Q - switched* rubinskog i *Q - switched* aleksandrit lasera, a stabilni rezultati se češće postižu u oboljelih s pozitivnim Köbnerovim fenomenom (Thissen *i sur.*, 1997).

10. ZAHVALE

Zahvalila bih se svom mentoru doc. dr. sc. Krešimiru Kostoviću, koji je tijekom pisanja ovog rada uvijek bio dostupan i spremno odgovarao na moja pitanja. Također, zahvalila bih se svojoj obitelji, koja je bila uz mene cijelo vrijeme.

11. LITERATURA

1. Abdel-Naser MB, Hann SK, Bystryn JC (1997) Oral psoralen with UV-A therapy releases circulating growth factor(s) that stimulates cell proliferation. *Arch Dermatol* 133(12):1530-3.
2. Acikel Agrawal K, Agrawal A (1995) Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin graft. *Dermatol Surg* 21(4):295-300.
3. Ahmad JT, Rashid T, Rani Z (2008) Needling: an adjunct to narrowband ultraviolet B therapy in localized fixed vitiligo. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 18:149-153.
4. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V (2011) Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 65:473-91.
5. Baysal V, Yildirim M, Erel A, Kesici D (2003) Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17:299-302.
6. Beltraminelli H, Dietrich N, Hunziker T (2011) Fractional transepidermal delivery: a histological analysis. *Dermatology* 223(4):321-4.
7. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D (2007) Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: an open prospective comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21(10):1381-5.
8. Boersma BR, Westerhof W, Bos JD (1995) Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: results in nineteen patients. *J Am Acad Dermatol* 33(6):990-5.
9. Bolognia JL (1999) Clinical approach to leukoderma. *Int J Dermatol* 38:568-72.
10. Bulat V, Kokan T (2014), Etiopatogeneza vitiliga. U: Stanimirović A, Šitum M, Vitiligo. Zagreb: FotoSoft d.o.o.; 14-37.
11. Cherif F, Azaiz MI, Ben Hamida A, Ben O, Dhari A (2003) Calcipotriol and PUVA as treatment for vitiligo. *Dermatol Online J* 9:4.
12. Dogra S, Kanwar AJ (2004) Narrow band UVB phototherapy in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 70:205-9.

13. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V (2011) Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol* 65(3):493-514.
14. Goktas EO, Aydin F, Senturk N, Canturk MT, Turanli AY (2006) Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:553-7.
15. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT (2002) Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo, *J Am Acad Dermatol* 47; 789-791.
16. Gupta S, Shroff S, Gupta S (1999) Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int J Dermatol* 38(4):306-9.
17. Hadi SM, Spencer JM, Lebwohl M (2004) The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg* 30(7):983-6.
18. Halder RM, Chappell JL (2009) Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg* 28:86-92.
19. Hann SK, Kim HI, Im S, Park YK, Cui J, Bystryn JC (1993) The change of melanocyte cytotoxicity after systemic steroid treatment in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 6(3):201-5.
20. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS (2008) Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 159(4):931-5
21. Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, Kerl H, Wolf P (2006) The efficacy of excimer laser (308 nm) for vitiligo at different body sites. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20(5):558-64.
22. Hofer A, Kerl H, Wolf P (2001) Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *Eur J Dermatol* 11(3):225-9.
23. Juhlin L, Olsson MJ (1997) Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol* 77(6):460-2.
24. Kao CH, Yu HS (1992) Comparison of the effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J Invest Dermatol* 98(5):734-40.
25. Kašelan M (2014), Povezanost vitiliga s drugim bolestima i sindromima. U: Stanimirović A, Šitum M, Vitiligo. Zagreb: FotoSoft d.o.o.; 50-59.

26. Kostović K (2014), Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza. U: Stanimirović A, Šitum M, Vitiligo. Zagreb: FotoSoft d.o.o.; 38-49.
27. Kostović K, Stanimirović A (2011), Vitiligo – novosti u etiologiji. U: Šitum M, Poremećaji pigmentacije. Zagreb: Naklada Slap; 45-51.
28. Kostović K, Stanimirović A (2011), Vitiligo – terapijski izbor. U: Šitum M, Poremećaji pigmentacije. Zagreb: Naklada Slap; 53-63.
29. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B (2006) Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:269-73.
30. Kumari J (1984) Vitiligo treated with topical clobetasol propionate. *Arch Dermatol* 120:631-635.
31. Lan CC, Wu CS, Chiou MH, Hsieh PC, Yu HS (2006) Low-energy helium-neon laser induces locomotion of the immature melanoblasts and promotes melanogenesis of the more differentiated melanoblasts: recapitulation of vitiligo repigmentation in vitro. *J Invest Dermatol* 126(9):2119-26.
32. Li Y, Chen F, Lin F, Guan C, Wei X, et al (2009) VIT1/FBXO11 knockdown induces morphological alterations and apoptosis in B10BR mouse melanocytes. *Int J Mol Med* 23:673-678.
33. Lotti T, Berti S, Moretti S (2009) Vitiligo therapy. *Expert Opin Pharmacother* 10:2779-85.
34. Lotti T, Buggiani G, Troiano M, Assad GB, Delescluse J, De Giorgi V, Hercogova J. Targeted and combination treatments for vitiligo (2008) Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther* 21:S20-26.
35. Malakar S, Dhar S (1999) Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. *Dermatology* 198(2):133-9.
36. Morrone A, Picardo M, de Luca C, Terminali O, Passi S, et al (1992) Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 5:65-69.
37. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, Katsambas A (2012) Childhood and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol* 66:954-980.

38. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM (1998) Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 134:1532–1540
39. Ortonne JP, Passeron T (2012) Vitiligo and Other Disorders of Hypopigmentation. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, ur. *Dermatology*. 3. Izd. Edinburgh: Mosby 1023-1048.
40. Pasricha JS, Khaitan BK (1993) Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast- spreading disease. *Int J Dermatol* 32:753-757.
41. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM (2009) Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 60(6):1001-17.
42. Philips N, Smith J, Keller T, et al (2003) Predominant effects of Polypodium leucotomos on membrane integrity, lipid peroxidation, and expression of elastin and matrixmetalloproteinase-1 in ultraviolet radiation exposed fibroblasts, and keratinocytes. *J Dermatol Sci* 32:1–9.
43. Picardo M (2010) Vitamin D analogues. U: Picardo M, Taïeb A, ur. *Vitiligo*. Berlin Heidelberg Springer-Verlag 339-342.
44. Picardo M, Taïeb A, ur (2010) *Vitiligo*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1-483.
45. Puizina-Ivić N (2014), Klasifikacija vitiliga. U: Stanimirović A, Šitum M, *Vitiligo*. Zagreb: FotoSoft d.o.o.; 3-13.
46. Radakovic- Fijan S, Firnsinn- Friedl AM, Honigsmann H, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A (2001) Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 44:814-817.
47. Rath N, Kar HK, Sabhnani S (2008) An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse of steroid (OMP) alone, OMP with PUVA and broad / narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74:357-360.
48. Schallreuter KU, Chavan B, Rokos H, Hibberts N, Panske A, Wood JM (2005) Decreased phenylalanine uptake and turnover in patients with vitiligo. *Mol Genet Metab* 86 Suppl 1:S27-33.

49. Shani J, Seidl V, Hristakieva E, Stanimirovic A, Burdo A, Harari M (1997) Indications, contraindications and possible side-effects of climatotherapy at the Dead-Sea. *Int J Dermatol* 36:481-92. Review.
50. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, Chamlin SL, Paller AS (2004) Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 51:760-6.
51. Stanimirović A (2014), Terapija. U: Stanimirović A, Šitum M, Vitiligo. Zagreb: FotoSoft d.o.o.; 92-116.
52. Stanimirović A, Kovačević M (2012) Vitiligo. U: Šitum M, ur. Smjernice u dijagnostici i liječenju najčešćih dermatoza i tumora kože. Zagreb: Naklada Slap;155-169.
53. Stanimirović A, Šitum M, Kostović K (2014) Proposal for guidelines for the treatment of vitiligo in Croatia, *Global J Dermatol Venerol*; 2:19-26.
54. Thissen M, Westerhof W (1997) Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int J Dermatol* 36(5):386-8.
55. Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof PC (2002) Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venereol* 82(5):369-72.
56. Van Geel N, Boone B, Mollet I, Lambert J (2010) Calcineurin inhibitors. U: Picardo M, Taïeb A, ur. Vitiligo. Berlin Heidelberg Springer-Verlag 331-338.
57. van Geel N, Ongenaes K, De Mil M, Haeghen YV, Vervaeke C, Naeyaert JM (2004) Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. *Arch Dermatol* 140(10):1203-8.
58. Wietze van der Veen JP, Wind BS, Taieb A (2010) Topical corticosteroids. U: Picardo M, Taïeb A, ur. Vitiligo. Berlin Heidelberg Springer-Verlag 327-30.
59. Wu CS, Lan CC, Wang LF, Chen GS, Wu CS, Yu HS (2007) Effects of psoralen plus ultraviolet A irradiation on cultured epidermal cells in vitro and patients with vitiligo in vivo. *Br J Dermatol* 156(1):122-9.
60. Wu CS, Yu HS, Chang HR, Yu CL, Yu CL, et al (2000) Cutaneous blood flow and adrenoceptor response increase in segmental-type vitiligo lesions. *J Dermatol Sci* 23:53-62.

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Kim Klapan

Datum i mjesto rođenja: 14. siječnja 1991. godine, Zagreb

Prebivalište: Zagreb

E-mail: kimklapan@yahoo.com

OBRAZOVANJE

1997. – 2005. OŠ Kreativni razvoj

2005. – 2009. XVI. Gimnazija, Zagreb

listopad 2013. – travanj 2014. Universitätsklinikum Eppendorf Hamburg, Njemačka

2009. - Medicinski fakultet, Zagreb

RADNO ISKUSTVO

2010. – 2013. Demonstrator na katedri za anatomiju na engleskom jeziku

siječanj 2014. – ožujak 2014. Praksa na odjelu za kardiokirurgiju, Universitätsklinikum Eppendorf Hamburg, Hamburg, Njemačka

30.6.2014. – 29.7.2014. Praksa na odjelu za dermatovenerologiju, Universitätsklinikum Eppendorf Hamburg, Hamburg, Njemačka

25.8.2014. – 19.9.2014. Praksa na odjelu za dermatovenerologiju, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Kanada

OSOBNJE VJEŠTINE

Jezici: Hrvatski (materinski jezik)

Engleski (C1)

Njemački (C1)

Španjolski (B1)

Talijanski (A2)